

## ⑯ 公開特許公報 (A)

昭57-185220

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/40  
// C 07 D 487/22識別記号  
ADU厅内整理番号  
6408-4C  
8115-4C⑯ 公開 昭和57年(1982)11月15日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑯ クロロフィル誘導体を有効成分とする制ガン剤

⑯ 特願 昭56-67593

⑯ 出願 昭56(1981)5月7日

⑯ 発明者 遠藤寛

八王子市片倉町937-76

⑯ 発明者 市岡稔

八王子市武分方町86-17

⑯ 発明者 細谷英雄

日野市百草896-5

⑯ 発明者 小山隆子

川崎市多摩区登戸1734

⑯ 出願人 株式会社ヤクルト本社

東京都港区東新橋1丁目1番19号

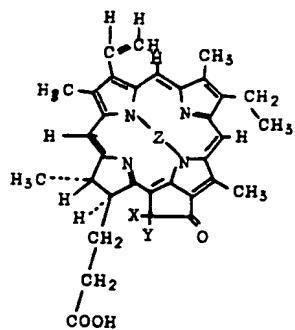
⑯ 代理人 弁理士 南孝夫

## 明細書

1. 発明の名称 クロロフィル誘導体を有効成分とする制ガン剤

## 2. 特許請求の範囲

一般式

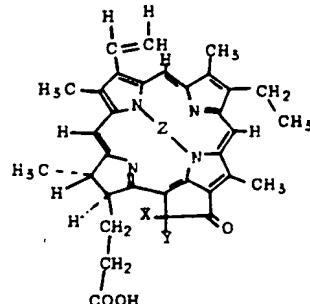


(式中XはH原子又はOH基であり、Yは-COOCH<sub>3</sub>基又はH原子であり、ZはMg原子又は2ケのH原子(13, 14位)を表わす)で示されるクロロフィル誘導体を有効成分とする制ガン剤。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明はクロロフィル誘導体を有効成分とする新規な制ガン剤に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は、一般式



(式中XはH原子又はOH基であり、Yは-COOCH<sub>3</sub>基又はH原子であり、ZはMg原子又は2ケのH原子(13, 14位)を表わす)で示されるクロロフィル誘導体を有効成分とする制ガン剤に関する。

上記式で表わされるクロロフィル誘導体が制ガン剤として使用し得ることについては従来、全く知られていない。

本発明者らは、先にクロロフィルを多量に含むクロレラの特殊処理細胞から種めて強力な光力学的活性を示す10-ハイドロオキシフェオ

フォルバイト<sub>2</sub> (以下OH-Phdと記す)を見出した (日農化、昭和55年度大会講演要旨集476,477 参照)。次いでその生理的作用機作について研究していたところ、前記式で表わされるクロロフィル誘導体を動物に投与するときは、これが、正常細胞より、腫瘍細胞に選択的に蓄積し、且つ腫瘍細胞からの排泄がおそいこと、可視光線400~700nmの光を照射したとき強者に腫瘍の増殖を抑制し、腫瘍細胞を破壊すること、正常な臓器、細胞からは速やかに排泄されること、暗所では全く反応せず無害であることを見出した。

本発明はかかる知見に基づくものである。

前記式で表わされるクロロフィル誘導体としては、下記の化合物をあげることができる。

からの排泄が速いことが見出された。特にこの物質を活性化する光波長域(400~700nm)中、生体への透過性の高い600~700nm(有効波長640~690nm)の波長域におけるこの物質の光力学的活性(単位時間当たり、照射光エネルギー当たり、単位投与量当たりの生体成分の分解量)はヘマトポルフィリン(有効波長630nm)のそれより10倍も高い。

フェオフォルバイト類は生体に対し、暗所では無害であり、又、可視光線400~700nmもまた、それ自体は無害な光線である。

従つて、管理されたこれらの投与の後の光照射により極めて安全に且つ強力に腫瘍細胞を破壊することができる。

近年グラスファイバーが発達し臓器内部迄光照射が可能となつており、また、波長600~700nmの赤色光は生体組織内部約3mm迄有効強度のエネルギーが透過することが、確認されており、これらのことから殆んどの部位の腫瘍へ光照射が可能となるものと解される。さらに、

名 称	1) 式中の記号			略 名
	X	Y	Z	
10-ハイドロオキシフェオフォルバイト <sub>2</sub>	-OH	-COOCH <sub>3</sub>	2H	OH-Phd
フェオフォルバイト <sub>2</sub>	-H	-COOCH <sub>3</sub>	2H	Phd
ピロフェオフォルバイト <sub>2</sub>	-H	-H	2H	Fyrophd
10-ハイドロオキシクロロフィライド <sub>2</sub>	-OH	-COOCH <sub>3</sub>	Mg	OH-Chld
クロロフィライド <sub>2</sub>	-H	-COOCH <sub>3</sub>	Mg	Chld
ピロクロロフィライド <sub>2</sub>	-H	-H	Mg	Pyrochld

註)1. Xは10位、Yは11位に各々配位する。

Zの-2Hは各々13,14位に配位、Mgは各Nと配位結合

## 2. 本明細書中に於いて使用

近年、ダハティらは (T.J.Dougherty et al. Cancer Research 38, 2628~2635 1978) ヘマトポルフィリン誘導体を用いてそれらの光力学的作用を利用し、腫瘍の治療を試みている。上記のフェオフォルバイト類、就中OH-Phdはこのヘマトポルフィリンに比較し光力学的活性が高く、腫瘍への選択的蓄積性大きく、正常な臓器細胞

光源として鋭い指向性をもち、集光性のすぐれたレーザー光線を用いれば、より反応を高めることができる。

光力学的作用は、本来、生体に取り込まれた光増感物質が可視光線のエネルギーによつて励起され、次いで安定な酸素を活性化して、活性酸素(一重項酸素<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)を生成し、これが生体成分中の脂質、蛋白質、核酸等の酸化分解し、細胞の破壊をもたらす作用であるので、光増感物質を取りこんだ生体に光が照射されれば、無差別に細胞の損傷が生ずるのであるが、その光増感物質が腫瘍細胞に選択的に蓄積する物質であれば正常細胞に影響を及ぼすことなしに腫瘍を破壊せしめることが可能となる。

以下に本発明をさらに詳細に説明する。

はじめに、本発明の制ガン剤に用いるクロロフィル誘導体の製造方法について記す。

上記のクロロフィル誘導体の製造方法には、緑色植物中のクロロフィルを植物の細胞内のクロロフィラーゼ、及び酸化酵素で酵素的に脱フ

イチール化し、酸化することを特徴とする方法とすでに単離されているクロロフィルあるいは細胞内のクロロフィラーゼや酸化酵素の不活性化された植物を原料として化学的に製造する方法とがある。

緑色植物中のクロロフィルを植物の細胞内のクロロフィラーゼ、及び酸化酵素で酵素的に脱イチール化及び酸化を行うことを特徴とする方法で用いる原料としては、クロロフィルを含みかつクロロフィラーゼ活性及び酸化酵素活性のある植物は、任意に利用することができるが、クロロフィル含量が多く酵素活性が高く、かつ、工業的に大量生産が可能である植物、例えばクロレラ、セネデスマスの様な緑色微細藻類等を原料とするのが、収率、経済性等の点からみて有利である。

以下、クロレラを原料とした場合の上記のクロロフィル誘導体の製造法の具体例についてさらに詳細に説明する。

クロレラ細胞中のクロロフィルを細胞内酸

12位のフィチール基がHとなつたクロロフィライドを得ることができる。

生成したOH-Chl<sub>d</sub>及びChl<sub>d</sub>は通常行なわれているクロロフィル類色素の抽出、精製方法に従い単離することができる。例えば、静置液-Bを遠心分離した後、上清をとり、残渣は更にメタノールを加えて色素を抽出し、上清、抽出液の混液を減圧下濃縮後クロロホルムを加えて混合した後、さらに蒸留水を加えて水洗を行ないその後クロロホルム層をとり減圧下クロロホルムを留去して得られる残渣をエーテルに溶解した後、17%塩酸溶液との液々分配更に薄層クロマトグラフィ等により分離することにより、OH-Chl<sub>d</sub>及びChl<sub>d</sub>を得ることができる。

また、前述のOH-Chl<sub>d</sub>及びChl<sub>d</sub>の製造法において、クロレラを処理して処理液-Aとした後で静置液-Bを得たのであるが、処理液-Aとすることなしにクロレラ生細胞を70℃(50~80℃)30分加熱処理、又はアセトン等の強性溶媒に前記濃度に懸濁し、pH中性附近、温

化酵素で10-ハイドロオキシクロロフィルに誘導し更に細胞内クロロフィラーゼにより10-ハイドロオキシクロロフィライドを誘導する目的でクロレラを培養する際に通常用いられる培地より炭素源を除いた培地、あるいはリシン酸緩衝液(pH7.0)のような緩衝液中で好ましくはクロレラ細胞の適温より約5℃高い温度(約40℃)で、通気搅拌を行ないながら6~48時間処理する。(処理液-A)

得られた処理液-Aに水溶性の有機溶媒、例えばアセトン、メタノール、エタノール(70%までの濃度、最高濃度30%)を加えてクロロフィル中のクロロフィラーゼの作用温度内、好ましくは至適温度(36℃)にておよそ3時間静置する。(静置液-B)

これらの操作によりクロロフィル中の10位の水素が酸化されてOH基となり、クロロフィラーゼにより12位のフィチール基がHに置換された10-ハイドロオキシクロロフィライド<sub>d</sub>及びクロロフィルの10位が酸化されておらず、

度20~50℃で30分ないし3時間静置することによりクロロフィル中の12位のフィチール基をクロロフィラーゼによりHに置換することにより、クロロフィライド<sub>d</sub>をより良好な収率で得ることができる。またOH-Chl<sub>d</sub>を良好な収率で得たい時にはクロレラ生細胞のアセトン懸濁液をpH中性附近、温度20~50℃、通気搅拌処理を約8~24時間行うことによつても得られる。10-ハイドロオキシフェオフォルバインド<sub>d</sub>あるいはフェオフォルバインド<sub>d</sub>の製造方法は、上述のごとくして製造したOH-Chl<sub>d</sub>あるいはChl<sub>d</sub>を原料として、通常行なわれるボルフィリン環のMg原子を水素原子に置換する方法、例えば塩酸で処理する方法に従い、それぞれ得ることができる。

通常OH-Chl<sub>d</sub>あるいはChl<sub>d</sub>を分離精製する工程で用いる塩酸溶液により容易にMgがH原子に置換し、OH-PhdあるいはPhdとして得られる。

本発明においては、上記で得られたOH-Chl<sub>d</sub>とChl<sub>d</sub>、あるいはOH-PhdとPhdは夫々混合物の

まま使用することもできるがこれらは必要に応じ薄層クロマトグラフィー等で分離精製してもよい。ピロクロロフィライドあるいは、ピロフェオフォルバイドは、F.C.Penningtonらの方法 (J.Am.Chem.Soc.86,1418(1964)) に従い、製造することができる。

例えば、Pyrophdはクロロフィルをビリジンで処理することにより得られるピロクロロフィルを塩酸で処理して12位のフェチール基を除いて水素原子とし、またポルフィリン環のMg原子を水素原子にすることにより得ることができる。細胞内のクロロフィラーゼ活性や酸化酵素活性のない植物あるいはすでに単離されているクロロフィルを原料として化学的に製造する場合は、化学的に酸化及び脱フェチールすることを除けば、前述のクロロフィラーゼ及び酸化酵素活性のある植物を原料とする場合の製造法と同様の方法に従つて目的とする化合物を得ることができる。

この場合おだやかな酸化によつてクロロフィ

表-1から高活性OH-Phdと低活性OH-Phdは7.8位水素の立体配位の光学異性体と思われる。

本発明の制ガン剤における上記のクロロフィル誘導体の有効投与量はそのいずれもおよそ成人1日当たり10mg～300mg、好ましくは50～150mgである。

本発明の制ガン剤の製剤化にあたつては経口投与用製剤、あるいは注射用製剤のいずれも通常行なわれる製剤化方法により製剤化が行われるが、注射用製剤とするにあたつてはPhd、OH-Phd共生理食塩水に直接溶解していくので、蒸留水に溶解した後、生理食塩水と混合して使用するのが良い。また、Phdはあらかじめ弱アルカリ性溶液に溶解した後中和し、生理食塩水と混和するのがよい。

次に上記物質の制ガン作用、毒性に関する薬理学的実験例及び本発明の制ガン剤の製造例、製剤化例をあげるが本発明はこれらの例示によつて特許されるものではない。

実験例 1

ルからハイドロオキシクロロフィルを単離した後無糖カラムクロマトグラフィーによりOH-Phdを分離し、後30%塩酸処理により脱フェチールすると、効率よくOH-Phdのみが得られる。

本発明者らは、高活性のOH-Phdと低活性のOH-Phdについて、調べた結果、以下の表-1に示す如きデータが得られた。

表-1

分子式	高活性OH-Phd	低活性OH-Phd
$E_{667}/F_{409}$	1.93	1.99
$R_f$ (TLC)	0.34	0.21
ケミカルシフト (NMR)	8.4.73 7.4.47	4.45 4.09

注  $E_{667}/F_{409}$  ; 可視部吸収スペクトルにおける青色極大吸収と赤色極大吸収の比

$R_f$ (TLC) ; シリカゲル薄層、20×20cm、0.25mm、脱脂シリカゲル、ベンゼン、エチルアセテート、エタノール、n-ブロノノール(14:4:1:1)での $R_f$ 値

ケミカルシフト 8] 核磁気共鳴における7、8位プロト7] のケミカルシフト

ザルコーマ180腫瘍細胞をICRマウス(雄7週令、約25g)の背部皮下にマウス1匹当たり $1.25 \times 10^6$ 個接種し、標準飼育し確実に腫瘍細胞の増殖を認めた個体(1群10匹)に接種後8日目から生理食塩水に溶かしたOH-Phdをマウス体重kg当たり0.10, 0.20mg又はPhd, Pyrophd, OH-Chid, Chid, Pyrochidを各々20mg/kg体重をマウスの腫瘍部位に直接投与した。試験期間中3日おきに9回の投与を行つた。直ちに波長400～1000nmの強度100mW/cm<sup>2</sup>の光(500Wタングステンランプの光を3cmの水槽を通して熱線遮断)を1日、6時間照射した。腫瘍移植後32日目に腫瘍を摘出し、その重量を測定し次式によつて腫瘍抑制率を算出した。

$$\text{抑制率\%} = \frac{\text{対照区平均腫瘍重量} - \text{試験区平均腫瘍重量}}{\text{対照区平均腫瘍重量}} \times 100$$

対照群マウスは生理的食塩水を試験区と同様、腫瘍部位に投与し同様に光照射した。又OH-Phd 20mg/kg体重投与群を暗所で飼育し、暗所对照群とした。結果は表1に示されている。

Child, OH-Child, Pyrochild は不安定な物質で生体中或いは抽出操作中分子中の Mg 原子が容易にはずれて、各々 Phd, OH-Phd, Pyrophd に変化する。

それらの抗腫瘍活性は各々対応する Mg-欠 Phd 種のそれとはほぼ同様であつた。

表 1. クロロフィル誘導体の腫瘍直接投与による抗腫瘍効果

対照区	総投与量 mg/kg		平均腫瘍 重量(g)	抑制率 (%)
	光	L		
対照区	0	L	1.49±1.46	0
OH-Phd	90	L	0.35±0.41	76.5
	180	L	0.19±0.14	87.2
	180	L*	0.75±1.04	49.7
	180	D	1.43±0.86	4.0
OH-Child	180	L	0.23±0.38	84.6
Phd	180	L	0.63±0.32	57.7
Child	180	L	0.54±0.47	63.8
Pyropnd	180	L	0.86±0.72	42.3
Pyrochild	180	L	0.57±0.42	61.7

註 L; 光 20 Klux

L\*; 光 0.5 Klux

D; 暗

実験例 2

OH-Phd, Phd, 共に静脈投与は微量の投与で著効を示した。OH-Phd 3.3 mg 投与照射群の中、約半数のマウスの腫瘍は消失した。

実験例 3

ザルコマ 180 を背部皮下に移植した ICR マウスを 23 日間標準飼育し移植腫瘍が約 200 ～ 300 mm<sup>2</sup> の大きさに増殖したマウスに OH-Phd 3 mg/kg 体重を尾静脈より投与、24 時間後に熱線を遮断した光強度 300 mW/cm<sup>2</sup> の光（光源 500W, タングステンランプ）を 30 分間腫瘍部位へ照射した。OH-Phd 投与、光照射処置は隔日に 3 回行ない、その後暗所飼育を続け、腫瘍の大きさの変化を観察した。OH-Phd 無投与区は同量の生理食塩水を投与し、同様の光照射を行つた。

表 3. OH-Phd の腫瘍治療効果

OH-Phd 総投与量 (mg/kg 体重)	投与時腫瘍の 大きさ (mm <sup>2</sup> )		処置 10 日後の腫 瘍の大きさ (mm <sup>2</sup> )	抑制率 (%)
	対照区	試験区		
0	273±64	376±123	0	0
9	248±82	129±79	66.0	66.0

実験例 1 と同様に ICR マウス背部皮下にザルコマ 180 腫瘍細胞を移植後、標準飼育し、確実に腫瘍細胞の増殖を認めた個体に移植 5 日後から生理食塩水に添加した OH-Phd 及び Phd をマウス体重 kg 当り 0 mg, 0.3 mg, 1 mg, 3 mg をマウス尾静脈より投与、2～3 日間隔で計 11 回投与し、実験例 1 と同様に光照射し 32 日間飼育後、腫瘍を摘出、腫瘍抑制率を調べた。

表 2. OH-Phd の尾静脈投与による抗腫瘍効果

対照区	総投与量 mg/kg 体重		平均腫瘍 重量(g)	抑制率 (%)
	光	L		
OH-Phd 投与区	3.3	L	1.05±0.6	81.0
	1.1	L	0.68±0.60	87.7
	3.3	L	0.18±0.18	96.8
	3.3	L*	2.36±1.44	57.4
	3.3	D	4.43±0.87	20.0
Phd 投与区	3.3	L	1.6±0.87	71.1
	1.1	L	1.3±1.44	76.3
	3.3	L	2.3±1.29	57.9

註 L; 20 Klux  
L\*; 0.5 Klux  
D; 暗

註 腫瘍の大きさ (mm<sup>2</sup>) ; 長径 × 短径 OH-Phd を投与し、光照射した区は腫瘍細胞の変性壊死を生じ、処置 10 日後には処置前の約 1/2 の大きさ（体積換算）に縮少した。

実験例 4

実験例 1 と同様にザルコマ 180 を ICR マウスに移植し、移植後 8 日目から水に接触した OH-Phd を 0.10 mg/kg 体重、胃ゾンデを用いて経口的にマウスに投与し、投与後、24 時間後 30 分間腫瘍部位に実験例 3 と同様 300 mW/cm<sup>2</sup> の光を照射した。投与および光照射処置は 5 日連続 2 回計 10 回行つた。32 日間飼育した後腫瘍を摘出し、その重量を測定して抑制率を算出した。

表 4. OH-Phd の経口投与による抗腫瘍効果

対照区	総投与量 (mg/kg)		平均腫瘍 重量(g)	抑制率 (%)
	OH-Phd 区	0		
対照区	1.00	0	2.6±1.5	0
OH-Phd 区	1.00	0.9±0.5	65.4	65.4

実験例 5 ( 毒性試験 )

体重30g前後のICRマウス(雌、雄)を用いて、各投与経路による急性毒性試験を行なつた。

経口投与は蒸留水に溶解したものを胃ゾンデを用いて投与し、静脈内投与、腹腔内投与は生理食塩水に各々溶解し、注射器によつて行つた。LD<sub>50</sub>はリツチフィールド・ウイルコクソン法により算出した。投与後いずれも暗所で飼育した。

表5. 暗所における急性毒性 (LD<sub>50</sub>) mg/kg

投与	OH-Phd	Phd	Pyrophd
静脈内	200<	200<	200<
腹腔内	200<	200<	200<
経口	1000<	1000<	1000<

表中の数字は投与物質の水、生理食塩水への溶解度の限界を示すものであるが、いずれも死亡しなかつた。

これらの物質の正常細胞、臓器への吸収排泄は速やかで投与後1-2時間以内の光照射で光過敏症を呈するが、投与24時間以後の照射では何らの反応を示さなかつた。投与24時間後に

エチルエーテルを加えて混合する。このエーテル層を分離し水で洗浄した後、減圧下で濃縮する。この濃縮液をシリカゲル薄層に塗布して、溶媒(ベンゼン、エチルアセテート、エタノール、n-プロパノール、16:4:1:1)で暗所にて展開して色素バンド( $R_f$  0.39と0.34)を得た。

得られた色素バンドをかき取り、メタノールを加えて色素を抽出し、減圧下でメタノールを除去し、色素(Phd 1.19g, OH-Phd 0.86g)を得た。

#### 製造例 2

クロレラ生細胞濃縮液にアセトンを30%濃度に加え、pH 7.0 温度36°Cで激しく通気24時間後、製造例1に従いクロロフィル系色素を抽出分離精製した。

クロレラ藻体100gからPhd 4.92mg, OH-Phd 3.86mgが得られた。

#### 製造例 3

クロレラ乾燥粉末(クロロフィラーゼ不活性)

は各細胞、臓器に投与物質は殆ど認められなかつた。

#### 製造例 1

クロレラ細胞(湿体1kg)をリン酸緩衝液(0.1M, pH 7.0)5Lに懸濁し、40°Cで適度攪拌処理を48時間行なつた後、遠心分離を行ないこのクロレラ細胞を棄めて、これに30%のアセトン溶液3Lを加えて36°Cにて3時間静置する。

静置後、遠心分離を行ない上清を採取し、更に残渣に3Lのメタノールを3回加えて抽出液を得た。

得られた上清とメタノール抽出液の混液を減圧下に45°Cまで濃縮し、これにクロロホルムを2L加えて激しく混合後、蒸留水を加えて水洗を行ない、この後クロロホルム層を分離して、減圧下にクロロホルムを除去し残渣を得る。得られた残渣をエチルエーテル1Lに溶解し、等量の17%HCl溶液を加えた後、塩酸溶液層を分離し、水で5%の塩酸濃度まで希釈した後、

をホモジナイザーで細胞破碎後30%アセトン溶液に懸濁し、24時間通気攪拌後、製造例1に従つてクロロフィル系色素を抽出し、次いで蔗糖カラムクロマトグラフィー(展開溶媒0.5%イソプロパノール・石油エーテル)でハイドロキシクロロフィル画分を分離し、前報前後エチルエーテルに溶解し、等量の30%塩酸を加え暗所下、室温で1時間振盪して脱フィチール化を行つた後、水を加えて塩酸濃度を17%とし、エーテルを加えて色素を分配、17%HCl画分をとり、以下製造例1と同様に精製した。クロレラ藻体100gからOH-Phd 6.18mgが得られた。

#### 製造例 4

精製したクロロフィルを100mgをアセトンに溶かし、シリカゲル(珪酸ソーダ)60gを加えてクロロフィルを吸着し、アセトンを揮発させた後、暗所下空気中で36°Cにて1時間放置する。後吸着した色素をアセトンで抽出し、暗所低温下で減圧濃縮し、エチルエーテルに溶解し、(51%)

し以下製造例3と同様にして蔗糖カラムクロマトグラフィーにかけて、ハイドロオキシクロロフィル画分をとり、エーテルに溶解し、等量の30% HCl溶液を加え、脱フィチール後、水を加えて17% 塩酸濃度とし以下製造例1と同様処理後精製した。

クロロフィル100mgからOH-Phd 32mgが得られた。

製剤化例 1

OH-Phd 15mgを滅菌蒸留水0.5mlに溶解した後、1.8% 食塩水0.5mlで希釈後、除菌フィルターで沪過して、無菌的に注射用アンプルに充てんし、暗所に保存した。

製剤化例 2

OH-Phd 630mg、Phd 870mgの混合物1500mgを0.1N NaOH溶液50mlに溶解後0.1N HCl溶液約50mlを加えて中和する。更に2% 食塩水を加えて150mlとする。次いで除菌フィルターで沪過して、無菌的に注射用アンプルに充てん、封閉し、暗所に保存した。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.